

**СВЕРХЭКСПРЕССИЯ PPM1D ПРИВОДИТ К
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОМУ ЦИТОКИНОВОМУ ПРОФИЛЮ В ОТВЕТ
НА АКТИВАЦИЮ NF-κB В КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА ЧЕЛОВЕКА**

Колосова Е. Д. ^{1,2},

Лисица Д. А. ¹,

Демидов О. Н. ^{1,2},

Богданова Д. А. ^{1,2}

¹ АНО ВО Научно технологический университет «Сириус», Сириус, Россия.

² Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия.

**PPM1D OVEREXPRESSION LEADS TO A PROINFLAMMATORY
CYTOKINE PROFILE IN RESPONSE TO NF- κ B ACTIVATION IN A
HUMAN COLORECTAL CANCER CELL LINE**

Kolossova E. D. ^{a, b},

Lisitsa D. A. ^a,

Demidov O. N. ^{a, b},

Bogdanova D. A. ^{a, b}

^a Division of Immunobiology and Biomedicine, Sirius University of Science and Technology, Sirius, Russia.

^b Institute of Cytology RAS, St. Petersburg, Russia.

Резюме

Протеинфосфатаза PPM1D (Protein phosphatase, Mg²⁺/Mn²⁺ dependent, 1D) является одним из ключевых регуляторов реакции на стресс, вызванной повреждением ДНК, клеточного цикла и апоптоза. Сверхэкспрессию *PPM1D* обнаруживают в большом количестве типов как солидных (рак легких, рак молочной железы и т.д.), так и гематологических (острый миелоидный лейкоз) злокачественных новообразований, что делает PPM1D важным прогностическим маркером при онкологиях. Особое внимание стоит уделить сверхэкспрессии *PPM1D* в колоректальном раке (КРР), являющимся третьим по распространённости среди всех онкологических заболеваний, потому что данный показатель коррелирует с увеличением размера опухоли, метастазированием, неблагоприятным прогнозом выживаемости и развитием лекарственной устойчивости. При этом лекарственная резистентность может быть связана с тем, что PPM1D напрямую дефосфорилирует p53 и другие компоненты сигнального пути ATM-p53, а также выступает в роли негативного регулятора NF-κB. Вероятно, что сверхэкспрессия *PPM1D* в опухолевых клетках КРР может приводить к снижению синтеза важных провоспалительных цитокинов и развитию иммуносупрессивного окружения опухоли, что может значительно ухудшать исход терапии. На данный момент роль PPM1D в регуляции воспалительного ответа в КРР остается недостаточно изученной. Целью данного исследования является сравнение эффекта химического ингибирования PPM1D путем использования его селективного ингибитора GSK2830371 и генетического нокаута PPM1D на линии колоректального рака человека HT-29 в условиях индукции сигнального пути NF-κB при обработке TNF.

В данной работе была использована клеточная линия колоректального рака человека HT-29, а также ранее полученные линии HT-29 с нокаутом и с повышенной экспрессией гена *PPM1D*. Клетки культивировали в стандартных условиях. Для проведения экспериментов использовали TNF в концентрации 20 нг/мл и GSK2830371 в концентрации 10 мкМ. Инкубирование клеток с GSK2830371 производили в течение суток и с TNF в течение 12 часов. Измерение продукции цитокинов оценивали при помощи мультиплексной технологии xMAP INTELLIFLEX, а измерение экспрессии генов оценивали методом ПЦР в реальном времени.

При мультиплексной оценке уровня секреции цитокинов было обнаружено, что ни инкубация клеток с GSK2830371, ни нокаут *PPM1D* не приводят к изменениям в цитокиновом профиле без стимуляции по сравнению с интактной клеточной линией. В случае стимуляции пути NF-κB с помощью TNF и ингибирования PPM1D также не выявлено значительного увеличения продукции провоспалительных цитокинов и факторов роста. А при оценке клеточной линии HT-29 со сверхэкспрессией *PPM1D* при помощи ПЦР в реальном времени наблюдалось статистически значимое увеличение уровня экспрессии *TNF*, *IL-8* и *IL-1b* в ответ на обработку TNF по сравнению с линией

дикого типа, что не согласуется с данными о негативной регуляции пути NF-κB фосфатазой PPM1D.

В результате работы показано, что нокаут гена *PPM1D* существенно не влиял на уровень цитокинов (IL-8, GM-CSF и др.), находящихся под контролем транскрипционного фактора NF-κB в случае индукции TNF, в сравнении с использованием селективного ингибитора GSK2830371. При этом повышенная экспрессия *PPM1D* приводила к увеличению экспрессии генов провоспалительных цитокинов, таких как *IL-8*, *TNF*, *IL-1b*, при индукции пути NF-κB с помощью TNF.

Ключевые слова: колоректальный рак, PPM1D, NF-κB, TNF, IL-8, IL-1b.

Abstract

Protein phosphatase PPM1D (Protein phosphatase, Mg²⁺/Mn²⁺ dependent, 1D) is one of the key regulators of DNA damage-induced stress response, cell cycle and apoptosis. *PPM1D* overexpression is detected in a large number of both solid (lung cancer, breast cancer, etc.) and hematological (acute myeloid leukemia) malignancies, making PPM1D an important prognostic marker in oncology. Special attention should be paid to *PPM1D* overexpression in colorectal cancer (CRC), the third most common oncological disease, because this indicator correlates with increased tumor size, metastasis, unfavorable survival prognosis, and the development of drug resistance. Drug resistance may be associated with the fact that PPM1D directly dephosphorylates p53 and other components of the ATM-p53 signaling pathway, and also acts as a negative regulator of NF-κB. It is likely that *PPM1D* overexpression in CRC tumor cells may lead to a decrease in the synthesis of important proinflammatory cytokines and the development of an immunosuppressive tumor microenvironment, which can significantly worsen the outcome of therapy. At present, the role of PPM1D in regulating the inflammatory response in CRC remains insufficiently studied. The aim of this study is to compare the effect of chemical inhibition of PPM1D using its selective inhibitor GSK2830371 and genetic knockout of *PPM1D* on the human colorectal cancer cell line HT-29 under conditions of NF-κB signaling pathway induction with TNF treatment.

In this work, the human colorectal cancer cell line HT-29 was used, as well as previously obtained HT-29 cell line with *PPM1D* gene knockout and HT-29 cell line with *PPM1D* overexpression. Cell lines were cultured under standard conditions. For experiments, TNF at a concentration of 20 ng/ml and GSK2830371 at a concentration of 10 μM were used. Cell lines were incubated with GSK2830371 for 24 hours and with TNF for 12 hours. Cytokine production was evaluated using xMAP INTELLIFLEX multiplex technology and gene expression was measured by real-time PCR.

The multiplex assessment of cytokine secretion levels revealed that neither the incubation of cells with GSK2830371 nor *PPM1D* knockout led to changes in the cytokine profile without stimulation compared to the intact cell line, and did not cause a significant increase in the production of pro-inflammatory cytokines and growth factors in the case of NF-κB pathway stimulation using TNF. In the case of NF-κB pathway stimulation with TNF and PPM1D inhibition, no significant increase in the production of proinflammatory cytokines and growth factors was detected. When evaluating the HT-29 cell line with *PPM1D* overexpression using real-time PCR, a statistically significant increase in the expression levels of TNF, IL-8, and IL-1b was observed in response to TNF treatment compared to the wild-type line. This finding is inconsistent with data on the negative regulation of the NF-κB pathway by PPM1D phosphatase.

As a result of the work, it was shown that *PPM1D* gene knockout didn't significantly affect the level of cytokines (IL-8, GM-CSF, etc.) controlled by the transcription factor NF-κB in the case of TNF induction, compared with the use of

the selective inhibitor GSK2833071. At the same time, overexpression of *PPM1D* led to an increase in the expression of proinflammatory cytokine genes, such as *IL-8*, *TNF*, *IL-1b*, upon induction of the NF- κ B pathway by TNF.

Keywords: colorectal cancer, PPM1D, NF- κ B, TNF, IL-8, IL-1b.

1 Введение

Протеинфосфатаза PPM1D (Protein phosphatase, Mg²⁺/Mn²⁺ dependent, 1D) участвует в большом количестве физиологически важных процессов клетки, таких как реакция на стресс, вызванная повреждением ДНК, регуляция клеточного цикла, клеточная гибель и т.д. [8]. На сегодняшний день показано, что PPM1D может выступать в роли протоонкогена [6]. Сверхэкспрессию *PPM1D* обнаруживают при нейробластоме, раке поджелудочной железы, легких, молочной железы, мочевого пузыря и т.д. [6]. Также, *PPM1D* сверхэкспрессируется в 60-80% случаев колоректального рака [5, 6, 8]. При этом повышенная экспрессия *PPM1D* положительно коррелирует с размером опухоли и с отдельными метастазами, в том числе в лимфатические узлы [5]. Помимо этого, пациенты с повышенной экспрессией *PPM1D* имеют плохой прогноз выживаемости и резистентность к терапии, что делает *PPM1D* важным прогностическим маркером для колоректального рака [5, 6].

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место по распространённости среди всех видов рака, кроме того, у порядка 90% пациентов с метастазами наблюдается низкий эффект от противоопухолевой терапии, что связано в основном с приобретенной лекарственной резистентностью [4]. Одну из ключевых ролей в развитии резистентности колоректального рака к применяемым препаратам может играть *PPM1D*, так как он способен напрямую дефосфорилировать p53, основной регулятор клеточного цикла и важный компонент пути апоптоза, а также другие белки пути ATM-p53 [3, 7]. Важно отметить, что PPM1D также является негативным регулятором NF-κB [1]. Ингибирование NF-κB через PPM1D происходит как p38-зависимым, так и независимым образом [1]. Вероятно, что сверхэкспрессия *PPM1D* в опухолевых клетках может приводить к снижению синтеза важных провоспалительных цитокинов и развитию иммуносупрессивного окружения опухоли, что может значительно ухудшать исход терапии.

Отдельно стоит отметить перспективный таргетный препарат GSK2830371, который является высокоселективным ингибитором PPM1D, связывающимся с уникальным субдоменом, расположенным рядом с каталитическим сайтом PPM1D [2]. Обработка раковых клеток GSK2830371 увеличивает фосфорилирование субстратов PPM1D и вызывает p53-зависимое ингибирование роста клеток различных типов рака, например, в линиях гемопоэтических опухолевых клеток и в клетках опухоли молочной железы, несущих *TP53* дикого типа [2].

В нашей работе мы оценили цитокиновый профиль клеток колоректального рака человека с нокаутом и со сверхэкспрессией гена *PPM1D* как в интактном состоянии, так и в случае активации пути NF-κB с помощью TNF.

2 Материалы и методы

Клеточные линии. В экспериментах использовали клеточную линию колоректального рака человека HT-29 (Kerafast, США). Также, в работе были

использованы ранее полученные линия HT-29 с нокаутом гена *PPM1D* и линия HT-29 с повышенной экспрессией *PPM1D*.

Клеточные линии культивировали в культуральной среде DMEM (Servicebio, Китай), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (Cytiva, США), 150 мг L-глутамина (Thermo Fisher, США) и 10 мг пенициллина и стрептомицина (Servicebio, Китай). Клетки культивировали в пластиковых флашках с адгезионным покрытием (Eppendorf, Германия) в CO₂-инкубаторе (Binder, Германия) в атмосфере 5% CO₂ и при температуре 37°C.

Измерение продукции цитокинов. Анализ продукции цитокинов в культуральной среде от клеточных линий проводили с использованием мультиплексной технологии xMAP INTELLIFLEX (Luminex, США) и набора MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (Merck, США) в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем. Для нормализации полученных данных был использован Z-score анализ.

Измерение экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени. Тотальную РНК выделяли из клеток при помощи реагента ExtractRNA (Евроген, Россия) в соответствии со стандартным протоколом производителя. Одноцепочечную комплементарную ДНК (кДНК) получали путем обратной транскрипции 1000 нг РНК с использованием набора RT-PCR MINT (Евроген, Россия). ПЦР в реальном времени проводили с помощью реагента 5X qPCRmix-HS SYBR + LowROX (Евроген, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Данные нормировали на экспрессию гена домашнего хозяйства *GAPDH*. Режим амплификации был одинаков для всех праймеров: 95°C 5 минут, 40 циклов 95°C 15 секунд и 60°C 60 секунд. Каждый образец анализировали в трех технических проворностях. Экспрессию генов анализировали методом $2^{-\Delta\Delta C_t}$. Последовательности праймеров для гена *GAPDH* (прямой: *GTCTCCTCTGACTTCACCCAGCG*, обратный: *ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA*), для гена *TNF* (прямой: *CTCTTCTGCCTGCTGCACTTTG*, обратный: *ATGGGCTACAGGCTTGTCACTC*), для гена *IL-8* (прямой: *GTTTTTGAAGAGGGCTGAGAATTC*, обратный: *ATGAAGTGTTGAAGTAGATTTGCTTG*) и для гена *IL-1b* (прямой: *AGCTACGAATCTCCGACCAC*, обратный: *CGTTATCCCATGTGTGCGAAGAA*).

Статистический анализ. Для статистической обработки данных использовали программу GraphPad Prism 9.5. Экспериментальные данные анализировали при помощи теста One-way ANOVA. Различия считали достоверными при * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$, **** - $p < 0.0001$, ns (non-significant) – нет разницы.

3 Результаты и обсуждение

Предыдущие исследования показали, что PPM1D является негативным регулятором пути NF-κB и нокаут данного гена приводит к увеличению воспалительного ответа [1]. В рамках нашего исследования мы провели сравнительный анализ химического ингибирования PPM1D посредством селективного ингибитора GSK2830371 и генетического нокаута *PPM1D* на

89 линии колоректального рака человека HT-29 в условиях индукции
90 сигнального пути NF-κB при обработке TNF. По результатам
91 мультиплексного анализа цитокинов было обнаружено, что ни инкубация
92 клеток с GSK2830371, ни нокаут *PPM1D* не приводят к изменениям в
93 цитокиновом профиле без стимуляции по сравнению с интактной клеточной
94 линией (Рисунок 1, А). Предполагалось, что нокаут *PPM1D* или инкубация с
95 GSK2830371 приведет к увеличению секреции TNF-индуцированных
96 воспалительных цитокинов. Однако общая тенденция показывает, что нокаут
97 *PPM1D* и использование химического ингибитора GSK2830371 не приводят к
98 значительному увеличению продукции провоспалительных цитокинов и
99 факторов роста (Рисунок 1, А). Ранее Joanne Chew и другие показали, что
100 нокаут *PPM1D* в клеточной линии HeLa приводит к увеличению экспрессии
101 *TNF* и *IL-8* в ответ на *IL-1* [1]. В данном случае ни нокаут *PPM1D*, ни
102 ингибирование с помощью GSK2830371 не приводили к увеличению секреции
103 *IL-8* в ответ на TNF (Рисунок 1, Б).

104 Показано, что NF-κB является активатором транскрипции в том числе и
105 *PPM1D*, что создает петлю негативной обратной связи, так как *PPM1D*
106 дефосфорилирует NF-κB (Рисунок 2, А) [1]. При этом опухоли КРР часто
107 сверхэкспрессируют *PPM1D* [5, 6]. Была проведена оценка экспрессии генов
108 провоспалительных цитокинов под контролем транскрипционного фактора
109 NF-κB методом ПЦР в реальном времени на линиях HT-29 дикого типа и со
110 сверхэкспрессией *PPM1D*. Данные линии инкубировались с TNF в
111 концентрации 20 нг/мл в течение 3 часов. Было обнаружено, что в клеточной
112 линии HT-29 со сверхэкспрессией происходит значительное увеличение
113 уровня экспрессии таких цитокинов, как *TNF*, *IL-8* и *IL-1b*, по сравнению с
114 линией HT-29 дикого типа в ответ на обработку TNF (Рисунок 2, Б). Однако
115 это не согласуется с данными о том, что *PPM1D* является негативным
116 регулятором пути NF-κB [1]. При этом Haibin Zhong и другие показали, что
117 повышение уровня экспрессии *PPM1D* в случае нейровоспаления
118 ретинальных астроцитов наблюдается совместно с увеличением экспрессии
119 мРНК провоспалительных цитокинов (*TNF*, *IL-8*, *IL-6*, *IL-1b*) [9]. Данные
120 литературы противоречивы, и наша работа подчеркивает, что *PPM1D* может
121 оказывать различное влияние на сигнальный путь NF-κB, что требует
122 дальнейшего изучения. Особенно актуальным это является в опухолевых
123 моделях КРР, где высокий процент пациентов с сверхэкспрессией *PPM1D*.
124 При этом стоит отметить, что такой эффект может быть обусловлен
125 генетической нестабильностью в опухолевых клеточных линиях, где
126 сверхэкспрессия или нокаут одного гена могут приводить к компенсаторным
127 механизмам.

128 4 Выводы

129 В результате работы показано, что нокаут гена *PPM1D* существенно не
130 влиял на уровень цитокинов (*IL-8*, GM-CSF и др.), находящихся под
131 контролем транскрипционного фактора NF-κB в случае индукции TNF, в
132 сравнении с использованием селективного ингибитора GSK2830371. При этом

133 повышенная экспрессия *PPM1D* приводила к увеличению экспрессии генов
134 провоспалительных цитокинов, таких как *IL-8*, *TNF*, *IL-1b*, при индукции пути
135 NF-κB с помощью TNF.

136 Это исследование выявило парадоксальную роль PPM1D в регуляции
137 пути NF-κB в линии колоректального рака человека. Данные, полученные на
138 клеточной линии HT-29, противоречащие результатам, опубликованным на
139 других клеточных линиях, могут объясняться отличным паттерном.
140 экспрессии других фосфатаз семейства PP2C, к которому принадлежит данная
141 фосфатаза, в HT-29 [1, 9]. Обнаруженный фенотип может приводить к
142 иммуномодуляции в онкогенезе KPP и требует дальнейшего изучения.
143 Хроническое воспаление провоцирует малигнизацию опухоли, при этом
144 применение химических ингибиторов PPM1D может нивелировать эти
145 последствия.

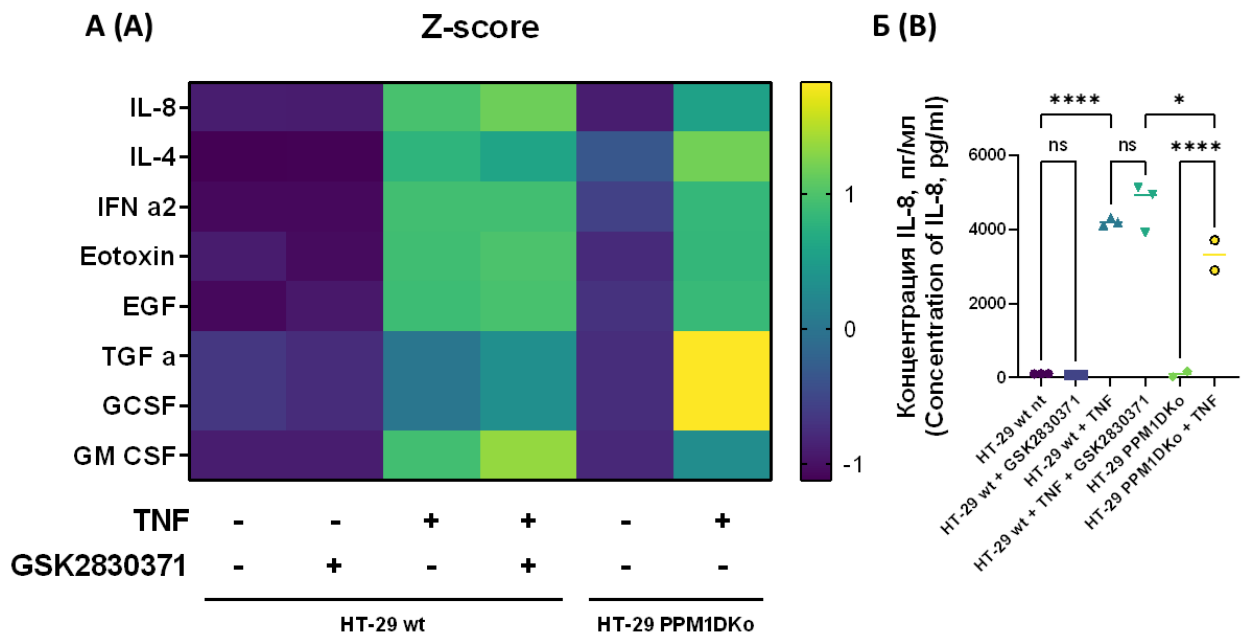
146 **Благодарности**

147 Выражаем искреннюю благодарность Prof. D. Mannel (Tubingen) за
148 любезно предоставленный рекомбинантный человеческий TNF. Также
149 выражаем благодарность С.А. Недоспасову за ценные комментарии по тексту
150 рукописи. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского
151 Научного Фонда (грант РФФ №25-25-20134).

РИСУНКИ

Рисунок 1. Уровень концентрации цитокинов в культуральной среде от клеточных линий HT-29 дикого типа и с нокаутом PPM1D при нормальных условиях, при ингибировании GSK2830371 и при их индукции TNF.

Figure 1. Cytokine concentration levels in culture medium from wild-type and PPM1D knockout HT-29 cell lines under normal conditions, upon inhibition with GSK2830371, and upon their induction by TNF.

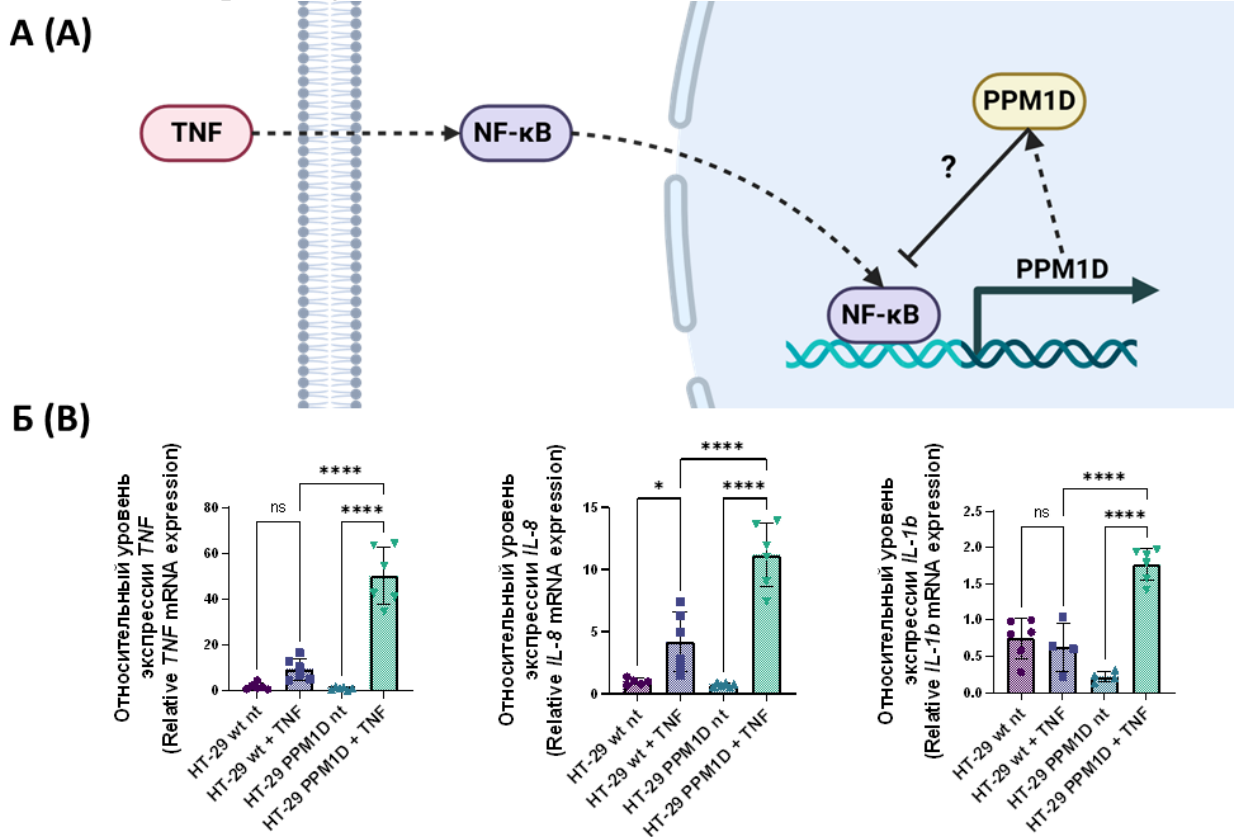


А) Относительная экспрессия различных цитокинов и факторов роста в клеточной линии HT-29 дикого типа (HT-29 wt) при инкубации с TNF (20 нг/мл) и с инкубацией с селективным ингибитором PPM1D GSK2830371 (10 мкМ) и относительная экспрессия различных цитокинов и факторов роста клеточной линии HT-29 с нокаутом гена PPM1D (HT-29 PPM1DKo) при инкубации с TNF (20 нг/мл). Инкубация с GSK2830371 производили в течение суток. Инкубирование клеток с TNF производили в течение 12 часов. Данные нормализованы и представлены в виде Z-оценок. Б) Концентрация цитокина IL-8 (пг/мл). Статистический анализ проведен с помощью One-way ANOVA теста; * - $p < 0.05$, **** - $p < 0.0001$, ns (non-significant) – нет разницы.

A) Relative expression of various cytokines and growth factors in the wild-type HT-29 cell line (HT-29 wt) during incubation with TNF (20 ng/ml) and with the selective PPM1D inhibitor GSK2830371 (10 μ M), and relative expression of various cytokines and growth factors in the PPM1D gene knockout HT-29 cell line (HT-29 PPM1DKo) during incubation with TNF (20 ng/ml). Incubation with GSK2830371 was performed for 24 hours. Incubation of cells with TNF was carried out for 12 hours. Data are normalized and presented as Z-scores. B) IL-8 cytokine concentration (pg/ml). Statistical analysis was performed using the One-way ANOVA test; * - $p < 0.05$, **** - $p < 0.0001$, ns (non-significant) – no difference.

Рисунок 2. Относительный уровень экспрессии TNF, IL-8 и IL-1b в клетках HT-29 дикого типа и со сверхэкспрессией PPM1D.

Figure 2. Relative expression levels of TNF, IL-8 and IL-1b in wild-type and PPM1D-overexpressing HT-29 cells.



А) Схема негативной обратной связи NF-κB и PPM1D (схема адаптирована из [7]). Б) Относительный уровень экспрессии TNF, IL-8 и IL-1b, нормированные по гену домашнего хозяйства GAPDH, у линии HT-29 дикого типа (HT-29 wt) и у линии HT-29 со сверхэкспрессией PPM1D (HT-29 PPM1D). Инкубация с TNF (20 нг/мл) проводили в течение 3 часов. Статистический анализ проведен с помощью One-way ANOVA теста; * - $p < 0.05$, **** - $p < 0.0001$, ns (non-significant) – нет разницы.

A) Negative regulation of NF-κB and PPM1D (adapted from [7]). B) Relative expression levels of TNF, IL-8 and IL-1b normalized to the housekeeping gene GAPDH in wild-type HT-29 (HT-29 wt) and PPM1D-overexpressing HT-29 (HT-29 PPM1D) cells. Incubation with TNF (20 ng/ml) was performed for 3 hours. Statistical analysis was performed using the One-way ANOVA test; * - $p < 0.05$, **** - $p < 0.0001$, ns (non-significant) – no difference.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Колосова Екатерина Дмитриевна, лаборант-исследователь, направление «Иммунобиология и биомедицина», АНО ВО Научно-технологический университет «Сириус»; лаборант-исследователь, Институт цитологии РАН;

адрес: Олимпийский проспект, д.1, 354340;

телефон: 8(921)856-61-75;

e-mail: kolosova.ed@talantiuspeh.ru

Kolosova Ekaterina Dmitrievna, senior laboratory assistant, Sirius University of Science and Technology; senior laboratory assistant, Institute of Cytology RAS;

address: Olympic Avenue, 1, 354340;

telephone: 8(921)856-61-75;

e-mail: kolosova.ed@talantiuspeh.ru

Блок 2. Информация об авторах

Богданова Д.А., аспирант, м. н. с., направление «Иммунобиология и биомедицина», АНО ВО Научно-технологический университет «Сириус»; м.н.с., Институт цитологии РАН;

Bogdanova D.A., postgraduate student, junior researcher, Sirius University of Science and Technology; junior researcher, Institute of Cytology RAS.

Лисица Д.А., лаборант-исследователь, направление «Иммунобиология и биомедицина», АНО ВО Научно-технологический университет «Сириус»;

Lisitsa D.A., senior laboratory assistant, Sirius University of Science and Technology.

Демидов О.Н., д.м.н., профессор, АНО ВО Научно-технологический университет «Сириус»; в.н.с., Институт цитологии РАН;

Demidov O.N., Doctor of Medical Sciences, Professor, Sirius University of Science and Technology; Senior Researcher, Institute of Cytology RAS.

Блок 3. Метаданные статьи

СВЕРХЭКСПРЕССИЯ PPM1D ПРИВОДИТ К ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОМУ ЦИТОКИНОВОМУ ПРОФИЛЮ В ОТВЕТ НА АКТИВАЦИЮ NF-κB В КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА ЧЕЛОВЕКА

PPM1D OVEREXPRESSION LEADS TO A PROINFLAMMATORY CYTOKINE PROFILE IN RESPONSE TO NF-κB ACTIVATION IN A HUMAN COLORECTAL CANCER CELL LINE

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

PPM1D В КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

PPM1D IN COLORECTAL CANCER

Ключевые слова: колоректальный рак, PPM1D, NF-κB, TNF, IL-8, IL-1b.

Keywords: colorectal cancer, PPM1D, NF-κB, TNF, IL-8, IL-1b.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 2.

29.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Chew J., Biswas S., Shreeram S., Humaidi M., Wong E.T., Dhillion M.K., Teo H., Hazra A., Fang C.C., López-Collazo E., Bulavin D.V., Tergaonkar V. WIP1 phosphatase is a negative regulator of NF-kappaB signalling. Nat. Cell Biol., 2009, Vol. 11, no. 5, pp. 659–666	Chew J., Biswas S., Shreeram S., Humaidi M., Wong E.T., Dhillion M.K., Teo H., Hazra A., Fang C.C., López-Collazo E., Bulavin D.V., Tergaonkar V. WIP1 phosphatase is a negative regulator of NF-kappaB signalling. Nat. Cell Biol., 2009, Vol. 11, no. 5, pp. 659–666	doi: 10.1158/1541-7786.MCR-21-1018
2	Gilmartin A.G., Faitg T.H., Richter M., Groy A., Seefeld M.A., Darcy M.G., Peng X., Federowicz K., Yang J., Zhang S.Y., Minthorn E., Jaworski J.P., Schaber M., Martens S., McNulty D.E., Sinnamon R.H., Zhang H., Kirkpatrick R.B., Nevins N., Cui G., Pietrak B., Diaz E., Jones A., Brandt M., Schwartz B., Heerding D.A., Kumar R. Allosteric Wip1 phosphatase inhibition through flap-subdomain	Gilmartin A.G., Faitg T.H., Richter M., Groy A., Seefeld M.A., Darcy M.G., Peng X., Federowicz K., Yang J., Zhang S.Y., Minthorn E., Jaworski J.P., Schaber M., Martens S., McNulty D.E., Sinnamon R.H., Zhang H., Kirkpatrick R.B., Nevins N., Cui G., Pietrak B., Diaz E., Jones A., Brandt M., Schwartz B., Heerding D.A., Kumar R. Allosteric Wip1 phosphatase inhibition through flap-subdomain	doi: 10.3892/etm.2014

	interaction. <i>Nat. Chem. Biol.</i> , 2014, Vol. 10, no. 3, pp. 181–187	interaction. <i>Nat. Chem. Biol.</i> , 2014, Vol. 10, no. 3, pp. 181–187	
3	Lagorgette L., Bogdanova D.A., Belotserkovskaya E.V., Garrido C., Demidov O.N. PP2C phosphatases—terminators of suicidal thoughts. <i>Cell Death Dis.</i> , 2024, Vol. 15, no. 12, pp. 1–10	Lagorgette L., Bogdanova D.A., Belotserkovskaya E.V., Garrido C., Demidov O.N. PP2C phosphatases—terminators of suicidal thoughts. <i>Cell Death Dis.</i> , 2024, Vol. 15, no. 12, pp. 1–10	doi: 10.7314/apjcp.2013.14.3.1975
4	Lee G.-Y., Lee J.-S., Son C.-G., Lee N.-H. Combating Drug Resistance in Colorectal Cancer Using Herbal Medicines. <i>Chin. J. Integr. Med.</i> , 2021, Vol. 27, no. 7, pp. 551–560	Lee G.-Y., Lee J.-S., Son C.-G., Lee N.-H. Combating Drug Resistance in Colorectal Cancer Using Herbal Medicines. <i>Chin. J. Integr. Med.</i> , 2021, Vol. 27, no. 7, pp. 551–560	doi: 10.1007/s11655-020-3425-8
5	Li Z.-T., Zhang L., Gao X.-Z., Jiang X.-H., Sun L.-Q. Expression and significance of the Wip1 proto-oncogene in colorectal cancer. <i>Asian Pac. J. Cancer Prev.</i> , 2013, Vol. 14, no. 3, pp. 1975–1979	Li Z.-T., Zhang L., Gao X.-Z., Jiang X.-H., Sun L.-Q. Expression and significance of the Wip1 proto-oncogene in colorectal cancer. <i>Asian Pac. J. Cancer Prev.</i> , 2013, Vol. 14, no. 3, pp. 1975–1979	doi: 10.1038/cddiscovery.2017.18
6	Peng T.S., He Y.H., Nie T., Hu X.D., Lu H.Y., Yi J., Shuai Y.F., Luo M. PPM1D is a prognostic marker and therapeutic target in colorectal cancer. <i>Exp. Ther. Med.</i> , 2014, Vol. 8, no. 2, pp. 430–434	Peng T.S., He Y.H., Nie T., Hu X.D., Lu H.Y., Yi J., Shuai Y.F., Luo M. PPM1D is a prognostic marker and therapeutic target in colorectal cancer. <i>Exp. Ther. Med.</i> , 2014, Vol. 8, no. 2, pp. 430–434	doi: 10.1038/s41419-024-07269-2

7	Uyanik B., Grigorash B.B., Goloudina A.R., Demidov O.N. DNA damage-induced phosphatase Wip1 in regulation of hematopoiesis, immune system and inflammation. <i>Cell Death Discov.</i> 2017, Vol. 3, 17018	Uyanik B., Grigorash B.B., Goloudina A.R., Demidov O.N. DNA damage-induced phosphatase Wip1 in regulation of hematopoiesis, immune system and inflammation. <i>Cell Death Discov.</i> 2017, Vol. 3, 17018	doi: 10.1038/ncb1873
8	Zhang L., Hsu J.I., Goodell M.A. PPM1D in Solid and Hematologic Malignancies: Friend and Foe? <i>Mol. Cancer Res.</i> , 2022, Vol. 20, no. 9, pp. 1365–1378	Zhang L., Hsu J.I., Goodell M.A. PPM1D in Solid and Hematologic Malignancies: Friend and Foe? <i>Mol. Cancer Res.</i> , 2022, Vol. 20, no. 9, pp. 1365–1378	doi: 10.1038/nchembio.1427
9	Zhong H., Cui L., Xu F., Chen L., Jiang L., Huang H., Xu J., Zhao X., Li L., Zeng S., Li M. Up-regulation of Wip1 involves in neuroinflammation of retinal astrocytes after optic nerve crush via NF- κ B signaling pathway. <i>Inflamm. Res.</i> , 2016, Vol. 65, no. 9, pp. 709–715	Zhong H., Cui L., Xu F., Chen L., Jiang L., Huang H., Xu J., Zhao X., Li L., Zeng S., Li M. Up-regulation of Wip1 involves in neuroinflammation of retinal astrocytes after optic nerve crush via NF- κ B signaling pathway. <i>Inflamm. Res.</i> , 2016, Vol. 65, no. 9, pp. 709–715	doi: 10.1007/s00011-016-0952-z